

1/19/1

009470934

WPI Acc No: 1993-164473/199320

XRAM Acc No: C93-073136

New phosphoryl methyl-phenyl indole derivs. - useful as
pharmaceuticals for treatment of hyperlipaemia and diabetes mellitus

Patent Assignee: OTSUKA SEIYAKU KOGYO KK (SAKA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 5097883	A	19930420	JP 91261612	A	19911009	199320 B
JP 2704469	B2	19980126	JP 91261612	A	19911009	199809

Priority Applications (No Type Date): JP 91261612 A 19911009

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 5097883	A	11		C07F-009/572	
JP 2704469	B2	11		C07F-009/572	Previous Publ. patent JP 5097883

Abstract (Basic): JP 5097883 A

Indole derivs. of formula (I) are new. R1 is H atom, lower alkyl, lower alkoxy, or halogen, R2 is H, lower alkyl, or phenyl group which may be substituted with cycloalkyl or halogen, R3 and R4 are each H atom or lower alkyl, and R5 is H atom or phenyl lower alkyl.

USE/ADVANTAGE - (I) are useful as pharmaceutical agent for treatments of hyperlipemia and diabetes mellitus. In an example, 0.1 mole of 4-bromomethyldeoxybenzoin was suspended in 0.25 mole of triethylphosphite, and stirred at 160 deg.C for one hour. The mixture was vaporised to remove excess triethyl phosphite, and the residue was chromatographed by eluting with a mixture of chloroform and ethyl acetate (1:1) to obtain 4-diethoxyphosphorylmethyldeoxybenzoin. This substance was recrystallised from benzene-n-hexane to form 14.8g of the crystal. To 1.5g of an acetic acid suspension of phenylhydrazine chloride, 3.5g of crystal in acetic acid soln. was slowly dropped, followed by heating under reflux for 2 hours. The reacted soln. was cooled, poured into water, and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried, condensed, and recrystallised from dichloromethane-n-hexane to form 2.2g of 2-(4-diethoxy phosphoryl methylphenyl) -3-phenyl indole.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; PHOSPHORYL; METHYL; PHENYL; INDOLE; DERIVATIVE; USEFUL;
PHARMACEUTICAL; TREAT; HYPERLIPAEMIA; DIABETES; MELLITUS

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07F-009/572

International Patent Class (Additional): A61K-031/675

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D03; B12-H03; B12-H05

Chemical Fragment Codes (M2):

01 B615 B701 B712 B720 B741 B815 B831 D013 D014 D021 D022 D601 G001
G010 G011 G012 G013 G015 G019 G100 H181 H2 H201 H211 H541 H600 H602
H608 H609 H641 H642 H643 K640 M1 M113 M119 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240
M272 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322
M331 M332 M333 M340 M342 M351 M373 M391 M411 M511 M520 M531 M532
M533 M540 M710 M903 M904 P814 P816 9320-30001-N

Generic Compound Numbers: 9320-30001-N

BEST AVAILABLE COPY

特開平5-97883

(43) 公開日 平成5年(1993)4月20日

(51) Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 9/572		A 7106-4H		
A 6 1 K 31/675	ADN	8314-4C		
	ADP	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全11頁)

(21) 出願番号	特願平3-261612	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成3年(1991)10月9日	(72) 発明者	宮田 一義 徳島県板野郡松茂町満徳字満徳開拓96-1 大塚製薬松茂寮
		(72) 発明者	津田 可彦 徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜127
		(72) 発明者	堤 一彦 徳島県徳島市上助任町天神428の7
		(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外4名)

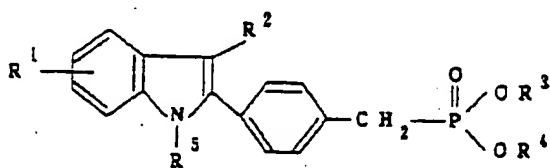
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール誘導体

(57) 【要約】

【構成】 本発明は、一般式

【化1】



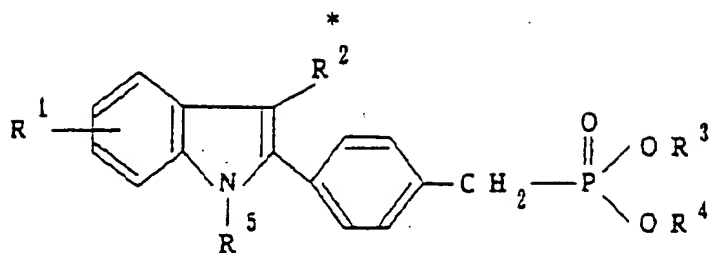
〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又ハロゲン原子を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基を、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を、 R^5 は水素原子又はフェニル低級アルキル基をそれぞれ示す。〕で表わされるインドール誘導体を提供するものである。

【効果】 本発明誘導体は、高脂質血症治療剤や糖尿治療剤等の医薬品として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

*【化1】



【式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又ハロゲン原子を、R² は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基を、R³ 及びR⁴ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を、R⁵ は水素原子又はフェニル低級アルキル基をそれぞれ示す。】で表わされるインドール誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なインドール誘導体に関する。

※【0002】

10 【従来の技術】 本発明のインドール誘導体は文献未載の新規化合物である。

【0003】

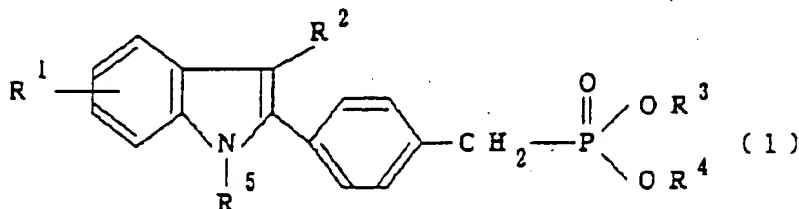
【発明が解決しようとする課題】 本発明は後記するように医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明によれば下記一般式(1)で表わされるインドール誘導体が提供される。

【0005】

【化2】



【0006】 【式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又ハロゲン原子を、R² は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基を、R³ 及びR⁴ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を、R⁵ は水素原子又はフェニル低級アルキル基をそれぞれ示す。】上記一般式(1)の各基としては、具体的にはそれぞれ次の各基を例示できる。

【0007】 即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0008】 低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0009】 シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

【0010】 ハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基としては、フェニル基の他に例えば4-フルオロ

フェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-ブロムフェニル、2,4-ジブロムフェニル、4-ヨードフェニル、2,4-ジヨードフェニル基等を例示できる。

【0011】 フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0012】 ハロゲン原子には、弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。

【0013】 上記一般式(1)で表わされる本発明のインドール誘導体は、優れた脂質低下作用及び血糖降下作用を有しており、高脂質血症治療剤や糖尿治療剤等の医薬品として有用である。

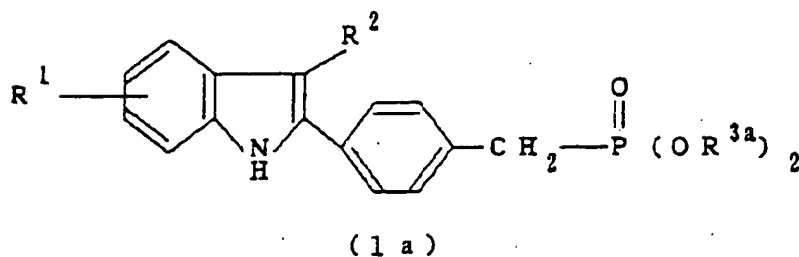
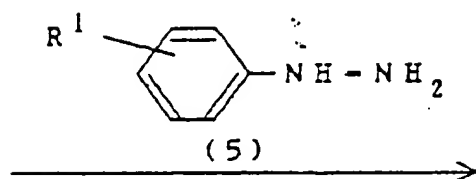
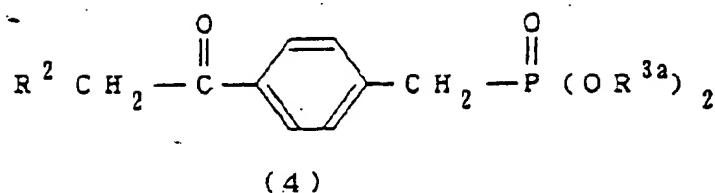
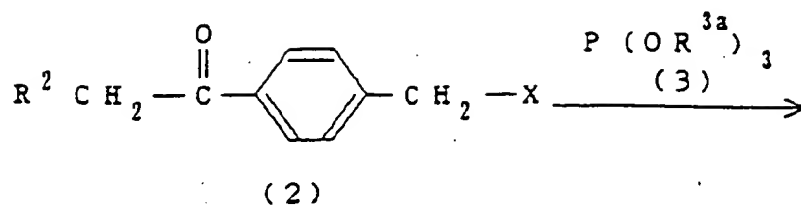
【0014】 本発明のインドール誘導体は、各種の方法により製造できる。その具体例を下記反応工程式に示す。

【0015】

【化3】

3
[反応工程式-1]

4



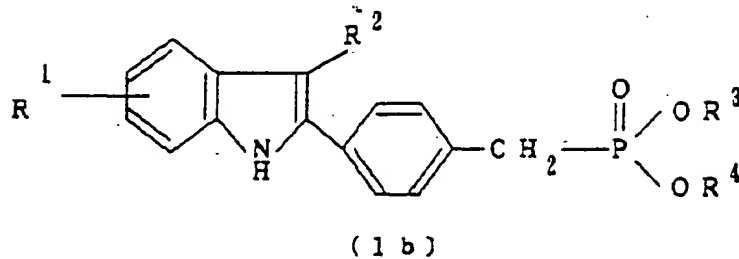
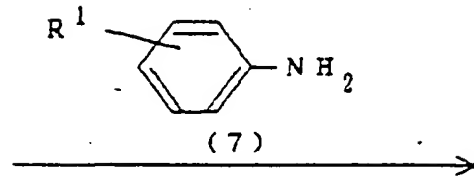
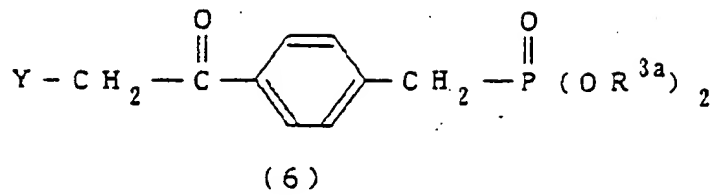
【0016】【式中 R^1 及び R^2 は前記に同じ。 R^{3a} は低級アルキル基を、 X はハロゲン原子を示す。】上記反応工程式-1に示すベンジルハライド誘導体(2)とトリアルキルホスファイト(3)との反応は、例えば低級アルコール類、芳香族ないし脂肪族炭化水素類、ジメチルホルムアミド(DMF)等の不活性溶媒中でも行われるが、通常無溶媒で行うのが好ましい。化合物(3)の使用量は、化合物(2)に対して等モル～5倍モル量とするのがよい。反応温度は130～180℃が好まし

く、化合物(2)の種類により異なるが、通常0.5～3時間程度で反応は終了する。

【0017】次に、得られた化合物(4)とフェニルヒドラジン誘導体(5)を、酢酸、プロピオン酸等の不活性溶媒中で加熱処理することにより、化合物(1)を得ることができる。この反応は、80℃～溶媒の沸点の温度条件下、約0.5～5時間を要して行われる。

【0018】

【化4】



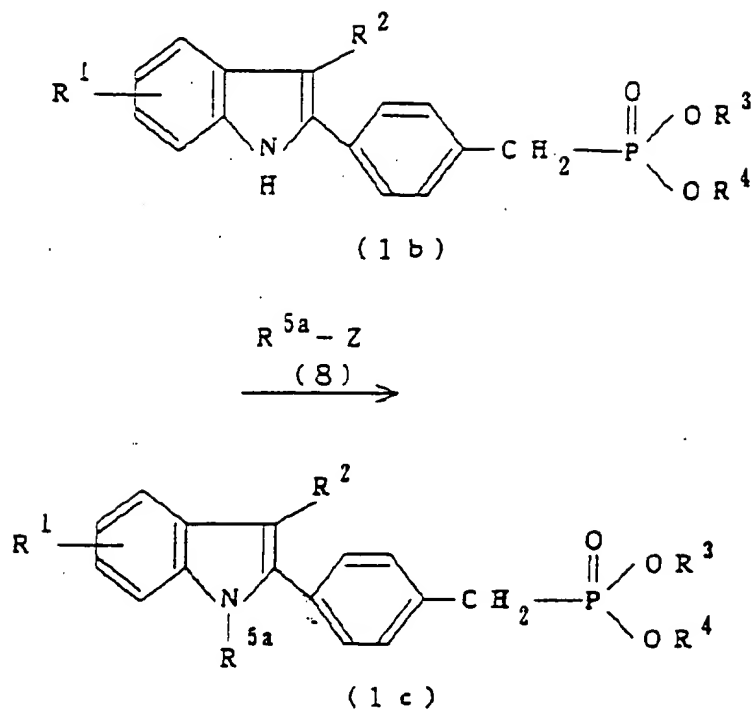
【0019】 [式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3a} 及び R^4 は前記に同じ。Yはハロゲン原子を示す。] 上記反応工程式-2に示す化合物(6)とアニリン誘導体(7)との反応は、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチル

ン誘導体(3)の使用量は、化合物(2)に対して1~10倍モル量とするのがよく、かくして目的化合物(1b)を得ることができる。

【0020】

【化5】

〔反応工程式-3〕



【0021】〔式中R¹、R²、R³及びR⁴は前記に同じ。R^{5a}はフェニル低級アルキル基を、Zはハロゲン原子を示す。〕上記反応工程式-3に示すように、化合物(1b)はこれに化合物(8)を反応させることにより化合物(1c)に変換することができる。該反応は、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、ジオキサン等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下を実施される。化合物(8)の使用量は、化合物(1b)に対して等モル～少過剰

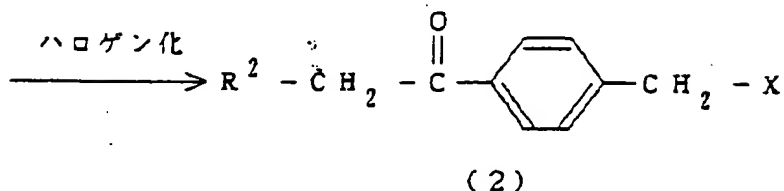
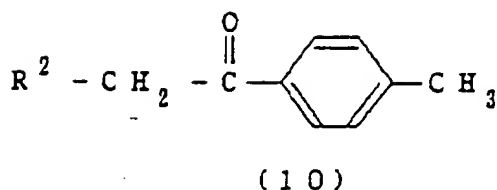
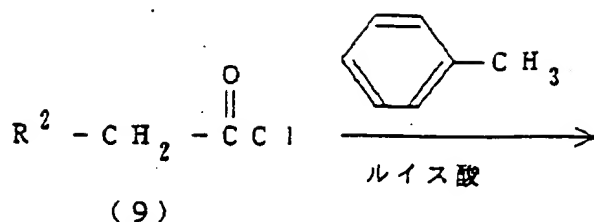
量、また上記塩基の使用量は、化合物(1b)に対して1～5倍モル量とするのがよく、反応は0℃～室温で約1～10時間を要して行われる。

【0022】尚、上記反応工程式-1において原料としては用いる化合物(2)は、公知化合物及び新規化合物の両者を包含し、之等は例えば下記反応工程式-4に示す法により製造することができる。

【0023】

【化6】

[反応行程式-4]



【0024】〔式中 R^2 及び X は前記に同じ。〕上記反応行程式-4に示すように、化合物(9)をトルエンとフリーデルクラフツ反応させた後、得られる化合物(10)をハロゲン化することにより、化合物(2)を収得できる。該フリーデルクラフツ反応は、ルイス酸の存在下、不活性溶媒中、 0°C ～室温の温度条件下に1～10時間程度を要して行われる。ルイス酸としては例えば、無水塩化アルミニウム、無水臭化アルミニウム、無水塩化鉄(III)、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化亜鉛、三弗化ホウ素ジエチルエーテル錯体、無水三塩化ホウ素等が挙げられる。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ニトロベンゼン、二硫化炭素等を使用できる。該反応においては、ルイス酸として無水ハロゲン化アルミニウムを使用するのが好ましく、該ハロゲン化アルミニウムは化合物(9)に対して1.5～3.0倍

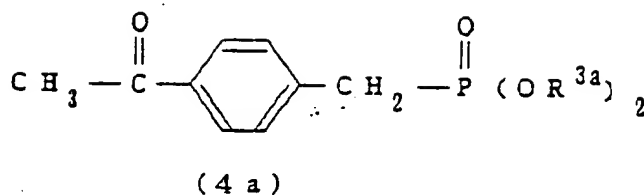
モル量程度用いるのがよい。また、上記化合物(10)のハロゲン化反応は、例えばベンゼン、四塩化炭素等の不活性溶媒中、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、tert-ブチルヒドロパーオキシド等の触媒の存在下、N-ブロムコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、臭素等のハロゲン化剤を用いて実施できる。之等ハロゲン化剤の使用量は、化合物(10)に対して通常等モル量～1.1倍モル量程度とされ、反応は一般に約 50°C ～溶媒の沸点の加熱条件下、約5～20時間程度を要して行われる。

【0025】また、上記反応工程式-2において原料として用いる化合物(6)は、例えば下記反応工程式-5に示す方法により製造することができる。

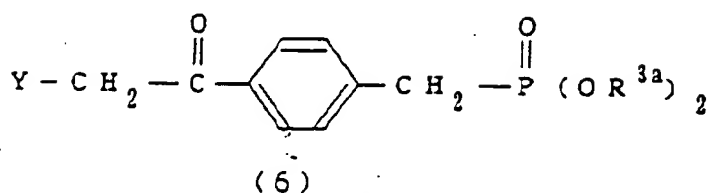
【0026】

【化7】

【反応工程式-5】



ハロゲン化



【0027】【式中、R^{3a}及びYは前記に同じ。】反応工程式-1における化合物(4)のうち、R³が水素原子である化合物(4a)をハロゲン化することにより、化合物(6)を得ることができる。ここでハロゲン化剤としては従来公知の各種のものを広く使用でき、これには具体的には臭素、塩素、塩化スルフルル、塩化銅(I)、臭化銅(II)、N-クロロ琥珀酸イミド、N-ブromo琥珀酸イミド、ジオキサジプロミド、テトラブチルアンモニウムトリプロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド、ピリジニウムヒドロプロミド、ピリドンヒドロトリプロミド等が包含される。之等のうちでは、テトラブチルアンモニウムトリプロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド等が有利に用いられる。之等のハロゲン化剤の使用量は、化合物(4a)に対して等モル量〜少過剰量の範囲から選ばれるのが好ましい。反応溶媒としては、用いるハロゲン化剤の種類により異なるが、通常、水、メタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、THF、酢酸等を用いるのがよい。反応は、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも進行するが、通常0℃〜室温の温度条件を採用するのがよく、一般に0.5〜20時間程度で終了する。

【0028】上記それぞれの工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては例えば、吸着クロマトグラフィー、プレバティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0029】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

【0030】

【実施例1】2-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)-3-フェニルインドールの製造

4-ブロモメチルデオキシベンゾイン28.9g(0.1モル)を亜リン酸トリエテル43ml(0.25モル)に懸濁させ、160℃で1時間加熱撹拌した。過剰の亜リン酸トリエテルを減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エテル=1:1で溶出)に付し、4-ジエトキシホスホリルメチルデオキシベンゾインを得た。ベンゼン-n-ヘキサンより再結晶して、無色結晶14.8gを得た。mp 91-93℃。

【0031】次に、塩酸フェニルヒドラジン1.5gの酢酸(30ml)懸濁液を緩やかに還流させ、そこに上記で得られた化合物3.5gの酢酸(20ml)溶液をゆっくりと滴下し、続いて2時間加熱還流した。反応終了後、放冷し、反応混合液を水中に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られる残渣をジクロロメタン-n-ヘキサンで再結晶して、目的化合物の無色結晶2.2gを得た。mp 169-171℃

得られた化合物の構造及び融点を表1に記載する。

【0032】

【実施例2〜7】実施例1と同様にして、表1に示す各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を表1に併記する。

【0033】

【実施例8】3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)インドールの製造

13
 無水塩化アルミニウム9.8g(73ミリモル)をトル
 エン100mlに懸濁させ、これに氷冷撹拌下、2,4-
 ジクロロフェニルアセチルクロリド10.9g(49
 ミリモル)をゆっくり滴下し、氷冷下で1時間撹拌した
 後、室温で24時間撹拌した。反応混合物を氷水150
 ml中にゆっくりと注ぎ込み、クロロホルムで抽出し、
 クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃
 縮し、残渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結
 晶して、2',4'-ジクロロ-4-メチルデオキシベ
 ンゾインの無色結晶12.9gを得た。次に、得られた
 結晶の5.6g(20ミリモル)を、N-ブロムコハク
 酸イミド3.9g(22ミリモル)及び過酸化ベンゾイ
 ル50mgと共に、ベンゼン50ml中に懸濁させ、1
 2時間加熱還流した。反応混合物中に水150mlを加

14
 えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥した後、減圧濃縮して、4-ブロモメチル-
 2',4'-ジクロロデオキシベンゾインの粗結晶6.5
 gを得た。

【0034】上記で得られた粗結晶を用いて、実施例1
 と同様にして目的化合物を得た。このものの構造及び融
 点を表1に併記する。

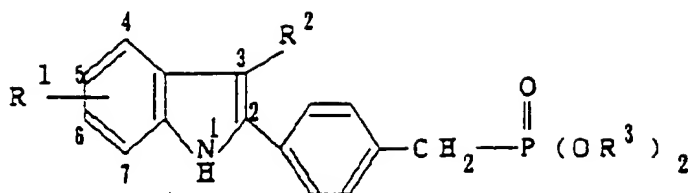
【0035】

10 【実施例9】実施例8と同様にして、表1に示す化合物
 を製造した。得られた化合物の構造及び物性を表1に併
 記する。

【0036】

【表1】

表1



実施例	R ¹	R ²	R ³	融点 (℃)
1	H		C ₂ H ₅	169-171
2	H	H	C ₂ H ₅	205-206
3	5-Cl		C ₂ H ₅	159.5-161.5
4	5-CH ₃		C ₂ H ₅	167-169
5	8-CH ₃		C ₂ H ₅	175-176
6	H	CH ₃	C ₂ H ₅	162-164.5
7	5-CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	159-160.5
8	H		C ₂ H ₅	192-194
9	H		C ₂ H ₅	156-158

【0037】

【実施例10】2-(4-エトキシホスホリルメチルフェニル)-5-メトキシインドールの製造

4'-メチルアセトフェノン74g、N-ブロムコハク酸イミド97.9g及び過酸化ベンゾイル0.05gをベンゼン400mlに加えて15時間加熱還流した。反応混合液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して、粗製の4'-ブロムメチルアセトフェノンを得た。次に、これを亜リン酸トリエテル200mlと共に、160℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、過剰の亜リン

40 酸トリエテルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エテル=1：1)で精製して、油状の4'-ジエトキシホスホリルメチルアセトフェノン97gを得た。

【0038】得られた4'-ジエトキシホスホリルメチルアセトフェノン24gをジクロロメタン100mlとメタノール40mlの混合溶媒に溶解させ、これに室温攪拌下にフェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド33.3gを加えた。室温で20時間攪拌後、反応混合物中に水250mlを加え、クロロホルムで抽出した。

50 芒硝上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲ

TI Preparation of phosphonic acid derivatives useful for medically treating hyperlipemia.

IN Yoshida, Ichirou; Ikuta, Hironori; Fukuda, Yoshio; Eguchi, Yoshihito; Kaino, Makoto; Tagami, Katsuya; Kobayashi, Naoki; Hayashi, Kenji; Hiyoshi, Hironobu; et al.

PA Eisai Co., Ltd., Japan

SO PCT Int. Appl., 363 pp.

CODEN: PIXXD2

PI WO9420508 A1 940915

DS W: AU, CA, CN, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, US

RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

AI 94WO-JP00354 940304

PRAI 93JP-0046389 930308

DT Patent

LA English

OS MARPAT 121:301075

=> s 150062-79-6

AN 1993:560570 CAPLUS

DN 119:160570

TI Preparation of [(phosphorylmethyl)phenyl]indoles for treatment of

hyperlipidemia and glycosuria

IN Myata, Kazuyoshi; Tsuda, Yoshihiko; Tsutsumi, Kazuhiko; Inoe, Yasuhide; Nanami, Cheko

PA Otsuka Pharma Co Ltd, Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 11 pp.

CODEN: JKXXAF

PI JP05097883 A2 930420 Heisei

AI 91JP-0261612 911009

DT Patent

LA Japanese

OS MARPAT 119:160570

=> s 145045-83-6

AN 1993:38655 CAPLUS

DN 118:38655

TI Synthetic studies relevant to biosynthetic research on vitamin B12.

Part 10. Construction of the east and west building blocks for synthesis of isobacteriochlorins

AU Battersby, Alan R.; Block, Michael H.; Fookes, Christopher J. R.; Harrison, Peter J.; Henderson, Graeme B.; Leeper, Finian J.

command can only be used to look at the index in a file which has an index. Enter "HELP COMMANDS" at an arrow prompt (=>) for a list of commands which can be used in this file.

=> file wpindex

COST IN U.S. DOLLARS

SINCE FILE

TOTAL

ENTRY

SESSION

FULL ESTIMATED COST

2.16

2.16

FILE 'WPINDEX' ENTERED AT 12:18:26 ON 27 JAN 97
COPYRIGHT (C) 1997 DERWENT INFORMATION LTD

FILE LAST UPDATED: 22 JAN 97 <970122/UP>

MOST RECENT DERWENT WEEK 9704 <199704/DW>

>>> DERWENT WORLD PATENTS INDEX, COVERS 1963 TO DATE <<<

>>> PATENT IMAGES AVAILABLE FOR PRINT AND DISPLAY <<<

>>> PATENTS CITATION INDEX AVAILABLE AS FILE DPCI <<<

=> s jp05097883

L1 1 JP05097883

=> d l1 abs

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 1997 DERWENT INFORMATION LTD

AN 93-164473 [20] WPINDEX

AB JP05097883AUPAB: 931113

Indole derivs. of formula (I) are new. R1 is H atom, lower alkyl, lower alkoxy, or halogen, R2 is H, lower alkyl, or phenyl group which may be substituted with cycloalkyl or halogen, R3 and R4 are each H atom or lower alkyl, and R5 is H atom or phenyl lower alkyl. USE/ADVANTAGE - (I) are useful as pharmaceutical agent for treatments of hyperlipemia and diabetes mellitus. In an example, 0.1 mole of 4-bromomethyldeoxybenzoin was suspended in 0.25 mole of triethylphosphite, and stirred at 160 deg.C for one hour. The mixture was vaporised to remove excess triethyl phosphite, and the residue was chromatographed by eluting with a mixture of chloroform and ethyl acetate (1:1) to obtain 4-diethoxyphosphorylmethyldeoxybenzoin. This substance was recrystallised from benzene-n-hexane to form 14.8g of the crystal. To 1.5g of an acetic acid suspension of phenylhydrazine chloride, 3.5g of crystal in acetic acid soln. was slowly dropped, followed by heating under reflux for 2 hours. The reacted soln. was cooled, poured into water, and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried, condensed, and recrystallised from dichloromethane-n-hexane to form 2.2g of 2-(4-diethoxy phosphoryl methylphenyl) -3-phenyl indole.
Dwg.0/0

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.